

Requested Patent: WO9806738A1

Title:

PROCESS FOR PRODUCING DROSPIRENONE  
(6SS,7SS;15SS,16SS-DIMETHYLENE-3-OXO-17 ALPHA  
-PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONE, DRSP), AS WELL AS 7  
ALPHA  
-(3-HYDROXY-1-PROPYL)-6SS,7SS;15SS,16SS-DIMETHYLENE-5S-

Abstracted Patent: WO9806738 ;

Publication Date: 1998-02-19 ;

Inventor(s):

MOHR JOERG-THORSTEN (DE); NICKISCH KLAUS (DE) ;

Applicant(s):

MOHR JOERG THORSTEN (DE); SCHERING AG (DE);  
NICKISCH KLAUS (DE) ;

Application Number: WO1997EP04342 19970811 ;

Priority Number(s): DE19961033685 19960812 ;

IPC Classification: C07J53/00 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/06738
C07J 53/00		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Februar 1998 (19.02.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04342	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97)	
(30) Prioritätsdaten: 196 33 685.6 12. August 1996 (12.08.96) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).	
(72) Erfinder; und	Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten (DE/DE); Zwinglistrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICKISCH, Klaus (DE/DE); Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE).	Mit internationalem Recherchenbericht.
(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).	

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DROSPIRENONE (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE-3-OXO-17 $\alpha$ -PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONE, DRSP), AS WELL AS 7 $\alpha$ -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE-5 $\beta$ -ANDROSTANE-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -TRIOL (ZK 92836) AND 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE-5 $\beta$ -HYDROXY-3-OXO-17 $\alpha$ -ANDROSTANE-21,17-CARBOLACTONE

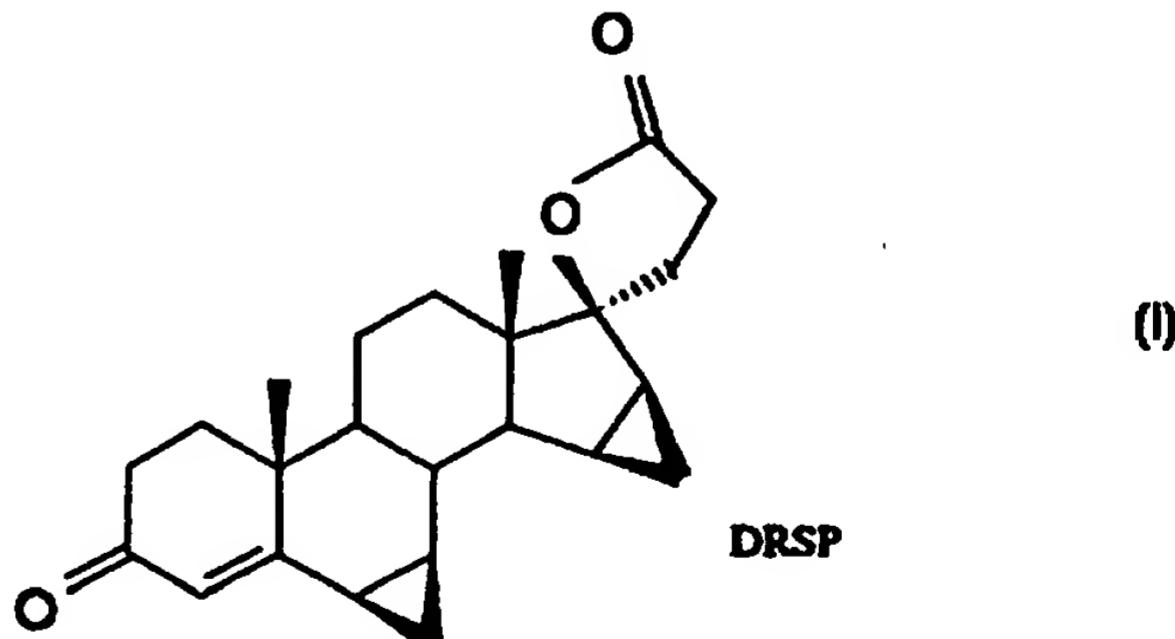
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DROSPIRENON (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE-3-OXO-17 $\alpha$ -PREGN-4-ENE-21,17-CARBOLACTONE, DRSP) SOWIE 7 $\alpha$ -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE-5 $\beta$ -ANDROSTANE-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -TRIOL (ZK 92836) UND 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -DIMETHYLENE

(57) Abstract

The invention pertains to a process for producing drospirenone (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactone, DRSP) (I) and 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836) and 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) used as intermediates in the process.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Drosiprenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP) (I) und 7 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836) und 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.



**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirghistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	R	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

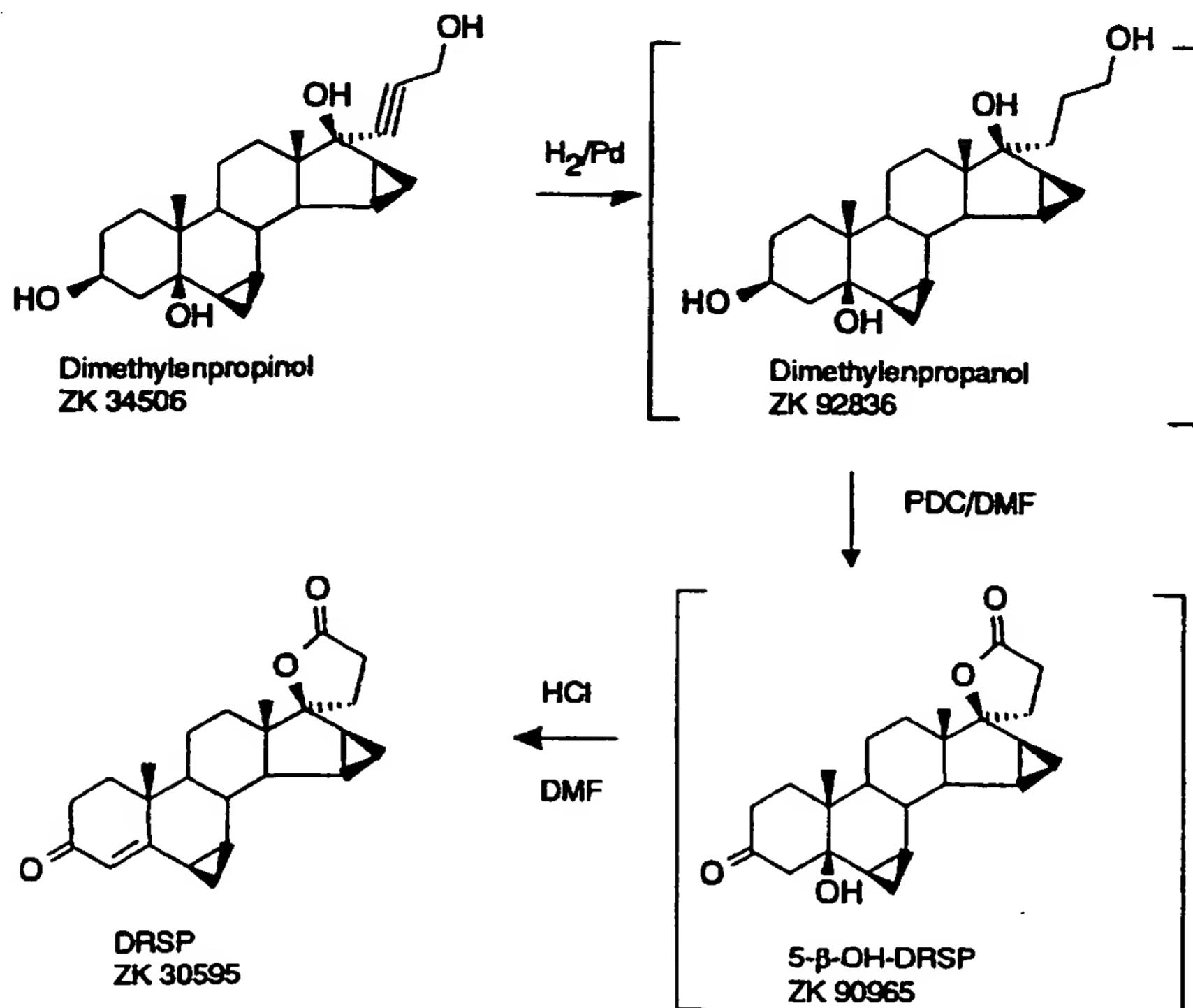
5 sowie

7 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836) und 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (90965)

10 als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP), sowie  
15 7 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836) und 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.

20 Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt (DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von  
25 Dimethylenpropinol ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und 5- $\beta$ -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).



Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene 5 Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenauarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu 10 Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5- $\beta$ -OH-DRSP oxidiert. Die 5- $\beta$ -OH-Funktion im 15 Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des  $\Delta$ -4,5-ungesättigten Ktons im Drospiroenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der  $\beta$ -OH-Funktion im 5- $\beta$ -OH-DRSP

verläuft zum thermodynamisch stabilen Drosiprenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5-β-OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von 2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

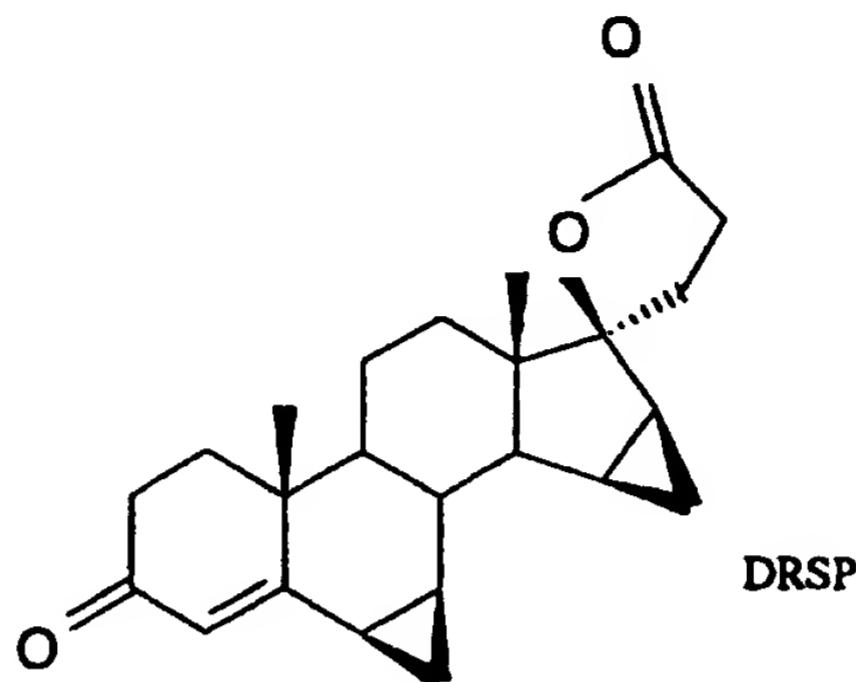
Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

15 Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drosiprenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

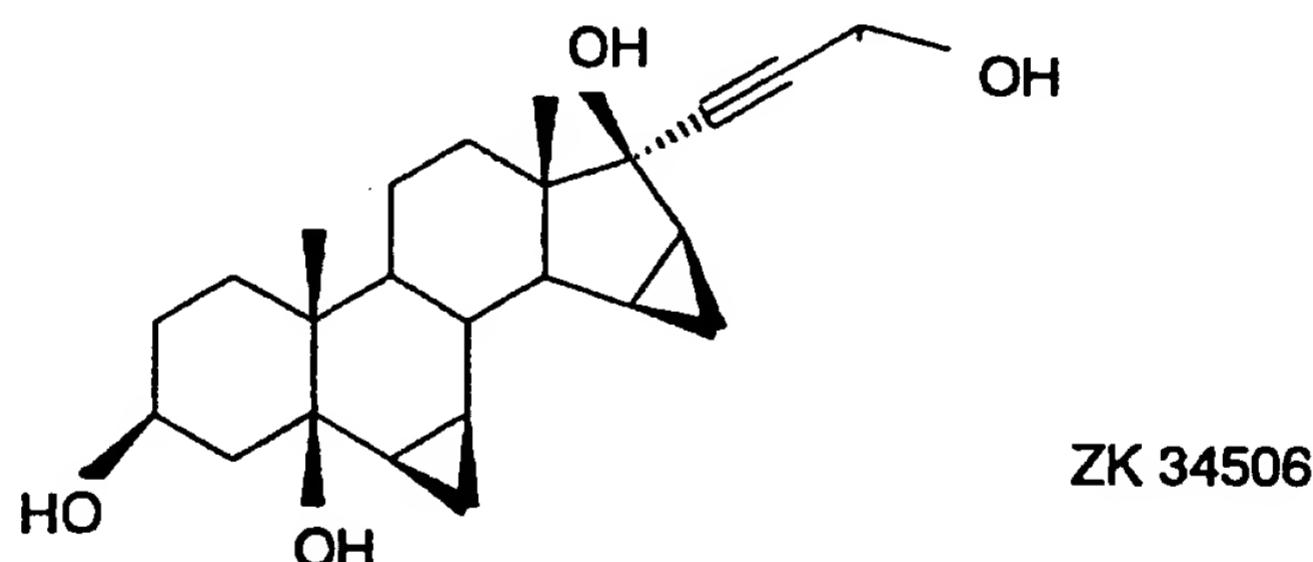
**Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Länge der Ansprüche.**

Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon  
( $6\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4- ne-21,17-carbolacton ,  
DRSP)



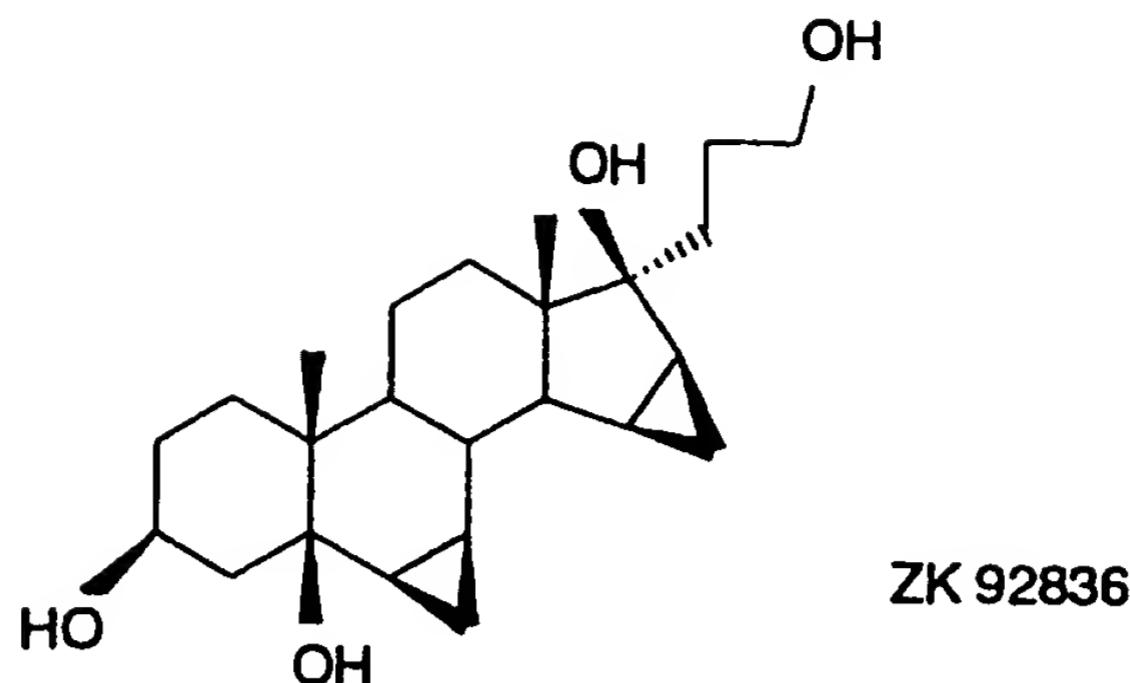
5

durch katalytische Hydrierung von  $17\alpha$ -(3-hydroxy-1-propynyl)- $6\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 34506)



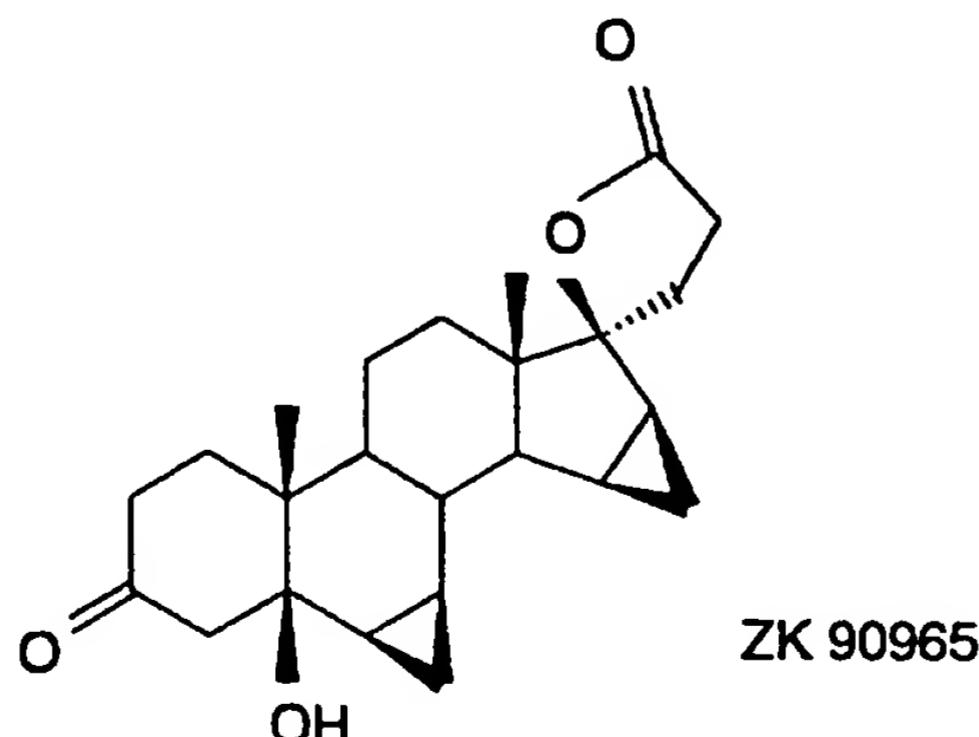
10

in das  $7\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836)



ZK 92836

anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{RuO}_2$ ,  
 $\text{KRuO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{RuO}_4$ , vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von  
5  $\text{RuCl}_3$  (1 mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie  
 $t\text{Butylhydroperoxyd}$ , N-Methyl-morpholin-N-oxid,  $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$  ( $\text{M}=\text{Na, K}$ ),  $\text{MXO}_y$   
( $\text{M}=\text{Li, Na, K}$  ;  $\text{X}=\text{B, Cl, Br, I}$ ;  $y=1-4$ ), vorzugsweise jedoch 1-3 Äquivalenten  
 $\text{NaBrO}_3$ , in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid,  
Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder  
10 Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-  
Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das  $6\beta,7\beta;15\beta$   
,  $16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -hydroxy- $3$ -oxo- $17\alpha$ -androstane- $21,17$ -carbolactone (ZK  
90965)



ZK 90965

15 und anschließende Wasserabspaltung.

Die Erfindung b<sup>1</sup> inhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5-β-OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drosipironen ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

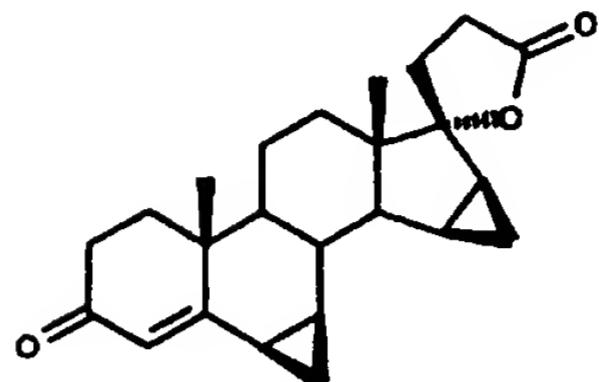
Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von 10 Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1 mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5-β-OH-DRSP oxidiert. Trotz der großen Labilität des 5-β-OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewissäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken 15 Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ-4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des 20 5-β-OH-DRSP, ohne das eine Drosipiroenonbildung zu beobachten ist. Das 5-β-OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drosipiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird

das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

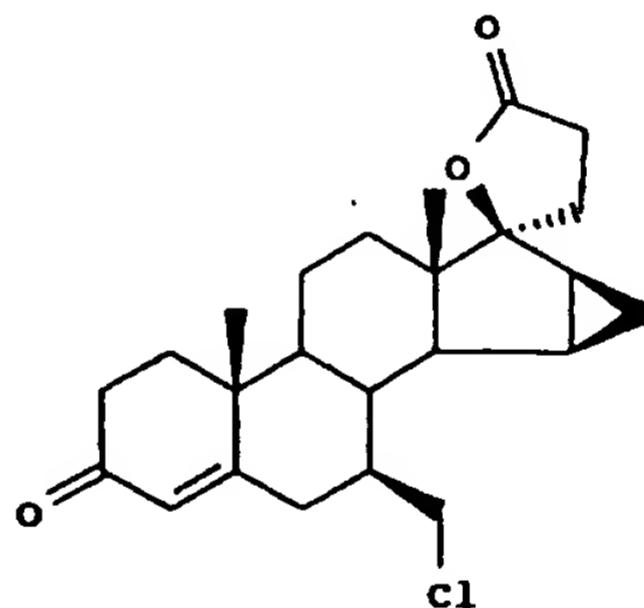


5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10



ZK 95673

15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird ein Ausbeut von 96% d.Th. erzielt. Die Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.

Ein weiterer sehr wichtiger Vorteil des erfindungsgemäß verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form 5 der Pyridiniumdichromat-Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte,  $7\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-  
 $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836) und  
 $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- $5\beta$ -hydroxy- $3$ -oxo- $17\alpha$ -androstane- $21,17$ -carbolactone (90965).

15

**Beispiele:****6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-****5 carbolactone**

50 g 17 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Equivalente Wasserstoff

10 aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung bis zur Trockne eingeengt, wobei 52,7 g 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

15 50, 2 g 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt. Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C

20 nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser gequencht. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeengt. Hierbei werden 43,44 g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man 35,7g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6°  
(Natriumlinie, c=1,02 in CHCl<sub>3</sub>).

5

**6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone**

28 g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10  
10 mol%,  
1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-  
15 21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

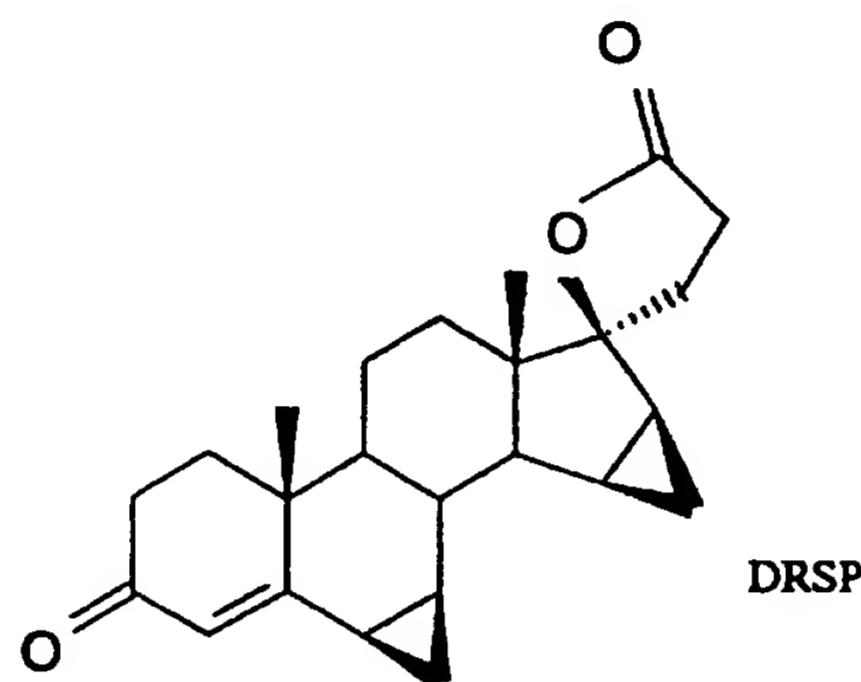
20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

**Patentanspruch**

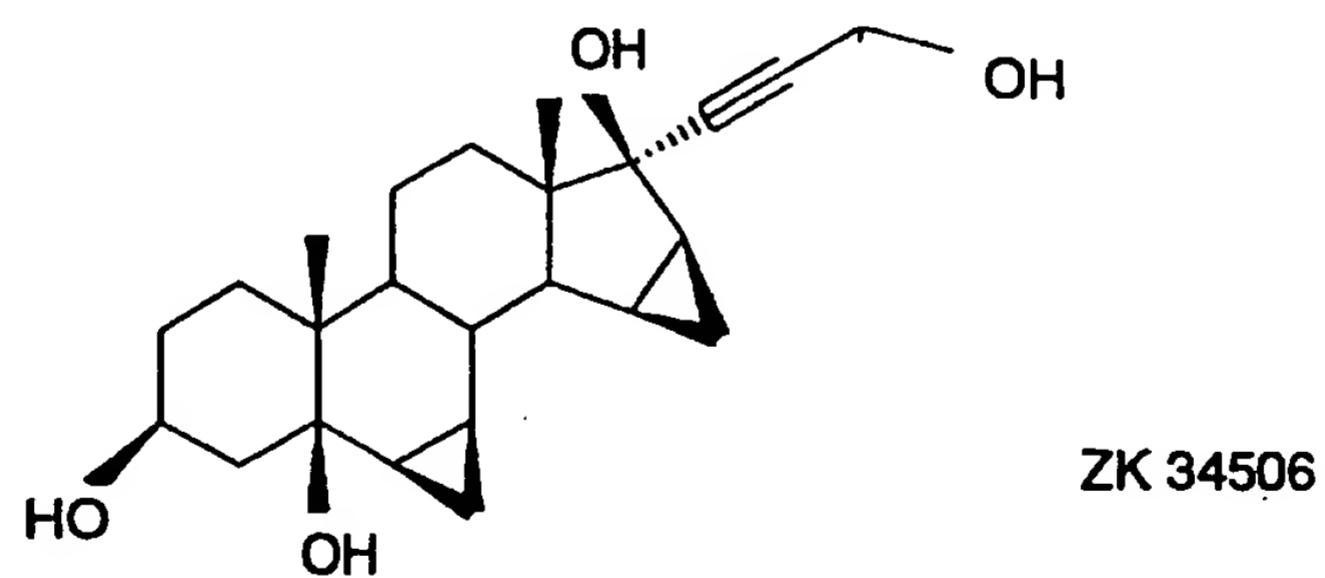
1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon

( $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,

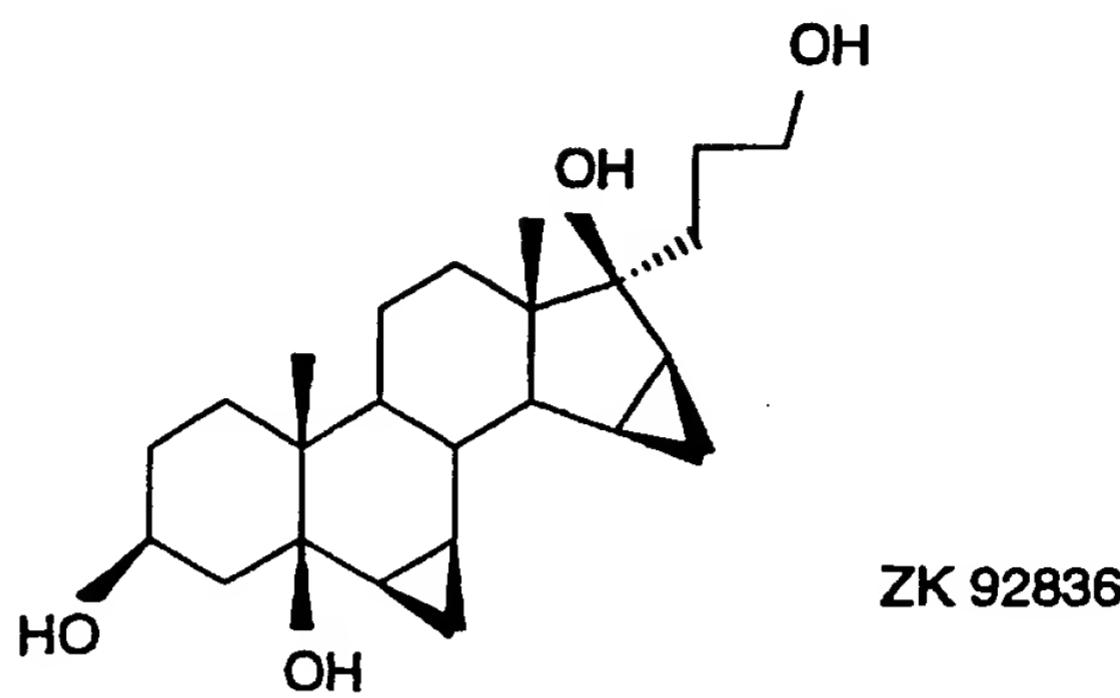
5 DRSP)



durch katalytische Hydrierung von 17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propynyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -  
10 dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 34506)



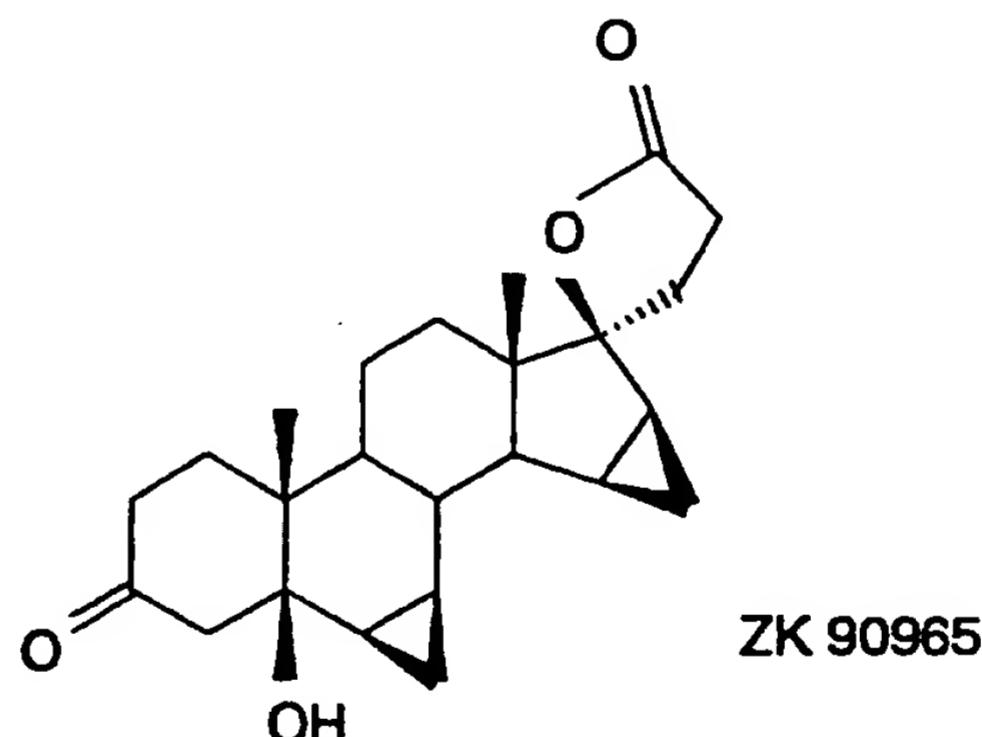
in das  $7\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836),



5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das  $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-

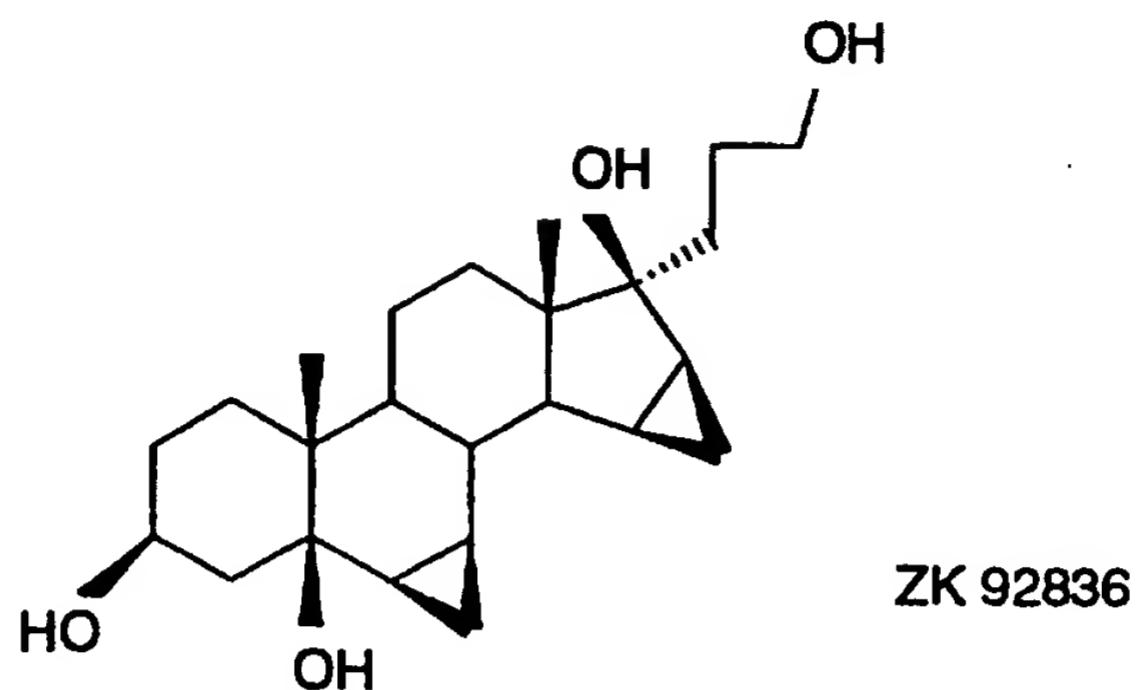
$5\beta$ -hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



10

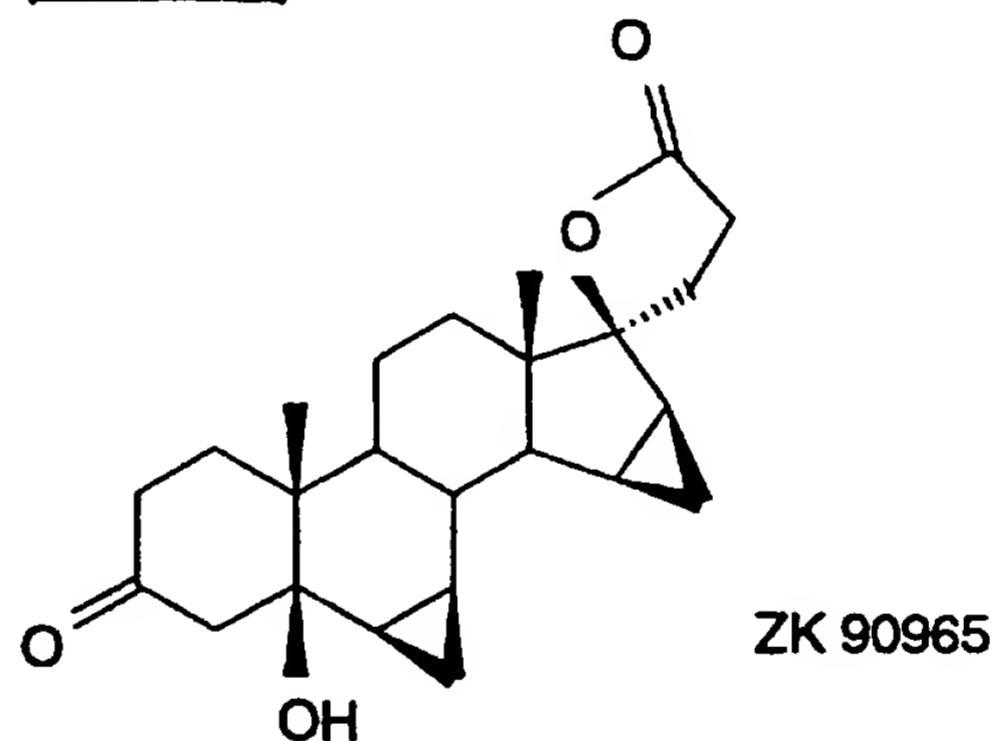
und anschließende Wasserabspaltung.

2.)  $7\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836)



5

3.)  $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -Dimethylene- $5\beta$ -hydroxy- $3\alpha$ -oxo- $17\alpha$ -androstane- $21,17$ -carbolactone (ZK 90965)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04342

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spirorenone - A Novel Highly Active Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 21, no. 9, 1982, WEINHEIM DE, pages 696-697, XP002047531 see page 696, column 2; figure 1 ---	2
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30 March 1983 see examples G,H ---	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12 May 1982 see page 10; examples G,H ---	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORP) 29 November 1990 see the whole document ---	1-3

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Data of the actual completion of the international search

Data of mailing of the international search report

19 November 1997

04/12/1997

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Watchorn, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B AU 8845882 A CA 1203796 A DK 411882 A JP 1689312 C JP 3057917 B JP 58065299 A US 4435327 A	25-09-86 31-03-83 29-04-86 22-03-83 11-08-92 03-09-91 18-04-83 06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A AT 8274 T DK 484781 A, B, JP 1021759 B JP 1535183 C JP 57122798 A US 4416985 A US 4614616 A	09-06-82 15-07-84 04-05-82 24-04-89 21-12-89 30-07-82 22-11-83 30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A CA 2014351 A EP 0471020 A JP 4505321 T	21-04-92 05-11-90 19-02-92 17-09-92

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 97/04342

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07J53/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spiroorenone - A Novel Highly Active Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 21, Nr. 9, 1982, WEINHEIM DE, Seiten 696-697, XP002047531 siehe Seite 696, Spalte 2; Abbildung 1	2
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30. März 1983 siehe Beispiele G, H	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12. Mai 1982 siehe Seite 10; Beispiele G, H	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORP) 29. November 1990 siehe das ganze Dokument	1-3

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipielle oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
19. November 1997	04/12/1997

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04342

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B AU 8845882 A CA 1203796 A DK 411882 A JP 1689312 C JP 3057917 B JP 58065299 A US 4435327 A	25-09-86 31-03-83 29-04-86 22-03-83 11-08-92 03-09-91 18-04-83 06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A AT 8274 T DK 484781 A,B, JP 1021759 B JP 1535183 C JP 57122798 A US 4416985 A US 4614616 A	09-06-82 15-07-84 04-05-82 24-04-89 21-12-89 30-07-82 22-11-83 30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A CA 2014351 A EP 0471020 A JP 4505321 T	21-04-92 05-11-90 19-02-92 17-09-92